

О.А.Суточникова, А.В.Черняк, Е.В.Дмитров, А.Г.Чучалин

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО КОРТИКОСТЕРОИДА БУДЕСОНИДА

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ, Москва

ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF NATIVE INHALATION CORTICOSTEROID BUDESONID.

O.A.Sutochnikova, A.V.Cherniack, E.V.Dmitrov, A.G.Chuchalin

S u m m a r y

The clinical, endoscopic and functional examination was carried out in 5 patients with severe bronchial asthma of infection dependent form. The patients had the dependence on oral steroids and frequent disease exacerbation. It was shown that long-term use of the native Budesonide glucocorticoid diminished asthma symptoms, decreased the inflammation intensity in airways and bronchial hyperreactivity, improved lung function, allowed to decrease the dose of oral steroids or to avoid them completely.

Р е з ю м е

Проведено клиническое, эндоскопическое и функциональное обследование 5 больных бронхиальной астмой с инфекционно-зависимой формой тяжелого течения. Больные имели зависимость от таблетированных стероидов с частыми обострениями заболевания. Показано, что длительное применение отечественного ингаляционного глюкокортикоида Будесонида уменьшает симптомы астмы, снижает степень интенсивности воспаления в бронхах и гиперреактивность, улучшает показатели легочной функции, позволяет снизить дозу таблетированных стероидов или полностью отменить их.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний и занимает значительное место в структуре заболеваемости органов дыхания, составляя, по данным разных авторов, от 5 до 10%, из них стероидозависимые больные БА — 50% [5,7,16,17]. В патогенезе БА основную роль играет воспаление и, как одно из проявлений, гиперреактивность бронхов (*airway hyperresponsiveness*) [2,5]. Результаты экспериментальных исследований у животных свидетельствуют о наличии связи между бронхиальной реактивностью и воспалением в трахеобронхиальном дереве [9]. Признаки воспаления обнаружены в стенках бронхов при исследовании бронхобиопсии у пациентов с БА легкой степени тяжести в период стойкой ремиссии [13]. Для оценки бронхиальной гиперреактивности используют провокационные тесты, в частности тест с метахолином [3,11,12]. Базисным противовоспалительным средством являются глюкокортикостероиды. Современная генерация ингаляционных кортикостероидов: флунизолид, будесонид, беклометазона дипропионат, триамсинолона ацетонид оказывают мощное противовоспалительное действие непосредственно в бронхиальной системе и позволяют снизить зависимость от оральных стероидов у кортикозависимых больных БА [6,7,15].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности противовоспалительного действия отечественного

ингаляционного кортикостероида будесонида у больных с тяжелым течением БА.

Исследование было проведено у 5 больных БА (2 женщины и 3 мужчины) в возрасте 42—69 лет (средний возраст $50,6 \pm 5,0$ года). Длительность БА составляла в среднем 12 ± 3 года (от 3 до 20 лет). Все пациенты страдали БА тяжелого течения, имея зависимость от системных стероидов. Длительность приема системных кортикостероидов составляла от 1 года до 6 лет, в среднем $3,8 \pm 0,9$ года. Схема приема — ежедневно. Два пациента принимали 5 мг/сутки, 2 пациента — 10 мг/сутки, 1 пациент — 20 мг/сутки системных стероидов в пересчете на преднизолон. Таким образом, поддерживающая доза составила 5—20 мг/сутки, в среднем 7,5 мг/сутки в пересчете на преднизолон.

Пациенты поступали в клинику в стадии обострения. Терапия, направленная на купирование обострения, включала внутривенное капельное введение преднизолона в дозе 90 мг/сутки, внутривенное капельное введение эуфиллина 2,4% — 10 мл 2 раза в сутки, ингаляции симпатомиметика беротека 400 мкг 3 раза в сутки, отхаркивающую и муколитическую терапию. По достижении ремиссии пациенты получали поддерживающую дозу системных стероидов от 5 до 20 мг/сутки в пересчете на преднизолон, симпатомиметик беротек 800 мкг/сутки, теопэк 0,3 г на ночь. В программу



Рис.1. Изменения форсированного объема выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) при длительной терапии ингаляционным будесонидом. Данные представлены как среднее + стандартная ошибка среднего. * — $p < 0,05$.

лечения и обследования включали фибробронхоскопию (ФБС).

За день до ФБС-исследования проводился осмотр пациентов с целью определения способности перенести ими эту процедуру. В обязательном порядке осматривали полость рта, глотки и носа для определения пути введения фибробронхоскопа. Важным моментом в подготовке к бронхоскопии являлось выявление возможной непереносимости лекарственных препаратов, особенно местноанестезирующих. ФБС проводилась в первой половине дня натощак. За полчаса до исследования пациенту вводили атропин в/м 0,1% 1 мл. Для анестезии использовали 2% раствор лидокаина. Методика анестезии и техника проведения ФБС стандартные с использованием фибробронхоскопа BF-P20D ("Олимпас", Япония).

Качественно-количественная оценка воспалительных изменений бронхов проводилась по следующим параметрам: а) отек слизистой оболочки бронхов; б) гиперемия слизистой оболочки бронхов; в) секреция бронхов; г) характер бронхиального секрета; д) бронхоспазм при манипуляции. Для общей оценки выраженности воспалительных изменений бронхов рассчитывался индекс интенсивности воспаления (ИИВ) [2].

Через 7 дней после проведения ФБС, до назначения ингаляционных кортикостероидов, пациентам проводили провокационный тест с метахолином. В день проведения провокационного теста прием системных стероидов, беротека был ограничен за 12 часов, метилксантинов — за 48 часов. Критерием, разрешающим проведение провокационного теста, служил объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) более 60% долж. (разработка Европейского Сообщества Стали и Угля) [4]. У всех пациентов получили ответ на метахолиновую провокацию при провокационной концентрации метахолина, вызывающей 20% падение ОФВ₁ (ПК₂₀) < 0,5 мг/мл.

Базовое исследование включало в себя спирометрию (Mass Flow Sensor, Sensor Medics, The Cardio Pulmonary Care Company, США) с полной кривой поток-объем и провокационный тест с метахолином. Исследование проводилось в одно и то же время суток (10.30).

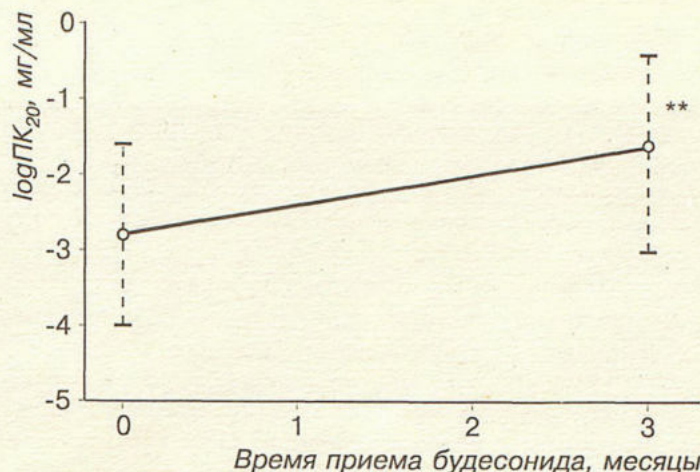


Рис.2. Временная кривая изменения log ПК₂₀ к метахолину при длительной терапии ингаляционным будесонидом. Изменения log ПК₂₀ к метахолину по отношению к log ПК₂₀ до начала терапии. ПК₂₀ — провокационная концентрация, приводящая к 20% падению объема форсированного выдоха за 1 секунду от базового значения. ** — $p < 0,01$.

После обследования пациентам проводили терапию новым отечественным ингаляционным стероидом (будесонид в соотношении с бензоатом натрия 1:49 — НИИ БАВ, Купавна, Россия). Пациенты ингалировали будесонид в виде сухой пудры через циклохалер 2 раза в сутки по 2 дозы (800 мкг/сутки) с интервалом в 12 часов. За 20 минут до ингаляции будесонида пациенты ингалировали по 2 вдоха (400 мкг) беротека ("Boehringer Ingelheim", Австрия). После ингаляции будесонида рекомендовали тщательно полоскать полость рта и горло водой с целью профилактики кандидоза.

В течение двух недель от начала терапии ингаляционным будесонидом пациенты продолжали прием обычной поддерживающей дозы системных стероидов, теопэка 0,3 г на ночь, отхаркивающую и муколитическую терапию. Дозу оральных стероидов снижали с третьей недели по 1,25 мг в неделю.

Через три месяца после начала приема ингаляционного будесонида в 10.30 повторяли провокационный тест с метахолином с предварительной оценкой легочной функции.

В метахолиновом провокационном тесте использовали свежеприготовленные стандартные растворы метахолина с двойной концентрацией (0,03—8,0 мг/мл) [3,12], в качестве растворителя использовали физиологический раствор (ФР) — 0,9% изотонический раствор натрия хлорида (Белбиофарм, Несвижский завод медипрепаратов). Все растворы были приготовлены в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [3]. Для приготовления раствора метахолина с концентрацией 8 мг/мл использовали порошок метахолин хлорида (Acetyl-b-methylcholine chloride, "Sigma Chemical Company", США). Провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания [3,12]. Аэрозоли генерировали в течение 2 минут струевым распылителем Provocations Test I ("Paul Ritzau Pari-Werk GmbH", Германия) с производительностью 0,12 мл/мин. Аэрозоль поступал через клапанную коробку

с загубником. Каждый аэрозоль ингалировали при спокойном нормальном дыхании произвольной частоты через ротовой загубник с использованием носового зажима. Первым ингалировали аэрозоль ФР, затем через каждые 5 минут двойные концентрации метахолина, начиная с 0,03 до 8,0 мг/мл. ОФВ₁ измеряли перед провокацией и через 30 и 90 сек после каждой ингаляции. Тест прекращали при падении ОФВ₁ на 20% и более от базового значения или при ингаляции аэрозоля с максимальной концентрацией. За базовое значение брали среднее трех исходных измерений ОФВ₁ (при 5% разбросе от наибольшего) [3]. ПК₂₀ вычисляли методом линейной интерполяции по кривой логарифм концентрации — эффект [12].

Для того, чтобы оценить протективный эффект нового отечественного ингаляционного кортикостероида будесонида на индуцированную метахолином бронхоконстрикцию, мы преобразовали данные как логарифм ПК₂₀. Достоверность изменения ОФВ₁ и логарифма ПК₂₀ после регулярной терапии будесонидом по сравнению с данными до лечения анализировали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

При исследовании до начала лечения отечественным ингаляционным кортикостероидом будесонидом ОФВ₁ составил в среднем $67,4 \pm 6,0\%$ долж., значение $\log \text{ПК}_{20}$ в среднем составило $-2,84 \pm 0,52$ мг/мл. Значение ИИВ составило $1,4 \pm 0,1$.

После проведения лечения ингаляционным будесонидом в течение 3 месяцев в дозе 800 мкг/сутки были получены следующие данные: среднее значение ОФВ₁ — $76,2 \pm 5,2\%$ долж., а среднее значение $\log \text{ПК}_{20}$ — $-1,73 \pm 0,57$ мг/мл. Анализ данных кривой поток-объем показал, что у гормонозависимых больных БА тяжелого течения через 3 месяца терапии ингаляционным будесонидом отмечается достоверное увеличение ОФВ₁ на $8,8 \pm 3,7\%$ долж. ($p < 0,05$) (рис.1). На фоне длительной терапии отмечается также достоверное изменение логарифма ПК₂₀ к метахолину. Логарифм ПК₂₀ увеличился на $1,11 \pm 0,26$ мг/мл ($p < 0,01$) (рис.2), это соответствует увеличению ПК₂₀ в среднем в 3,4 раза (от 1,2 до 5).

Значение ИИВ через 3 месяца лечения ингаляционным будесонидом достоверно снижалось до $0,44 \pm 0,04$ ($p < 0,001$).

В течение 3 месяцев наблюдения у пациентов поддерживалась стойкая ремиссия. Двум пациентам полностью отменены системные стероиды в течение 4 недель, двум пациентам в течение 8 недель, одному пациенту за 8 недель исследования удалось снизить поддерживающую дозу стероидов с 20 мг/сутки до 10 мг/сутки.

Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали, что длительное применение отечественного ингаляционного кортикостероида будесонида у стероидозависимых больных БА тяжелого течения достоверно снижает степень интенсивности воспаления в бронхах, что подтверждается снижением ИИВ по данным ФБС. Механизм действия ингаляционных стеро-

идов основан на противовоспалительном эффекте: уменьшении сосудистой проницаемости, предотвращении отека бронхиальной стенки [14], снижении выхода эффекторных клеток воспаления. Кроме того, ингаляционные стероиды способны блокировать выход медиаторов воспаления из альвеолярных макрофагов и эозинофилов [10]. Все это в конечном итоге снижает бронхиальную гиперреактивность, отражением чего является увеличение ПК₂₀ метахолина. На фоне длительного приема будесонида уменьшаются клинические симптомы астмы, достоверно увеличиваются показатели легочной функции, что позволяет уменьшить или полностью отменить системные стероиды.

Таким образом, отечественный ингаляционный кортикостероид будесонид эффективен в лечении стероидозависимых больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качественно-количественная оценка воспалительных изменений бронхов при бронхоскопическом исследовании: Метод. рекомендации. — Калинин, 1990.
2. Масуев К.А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма // Пульмонология. — 1993. — № 1. — С.78.
3. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.60—86.
4. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки // Там же. — С.6—44.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамиды. — М., 1992. — С.4—66.
6. Barnes N.C. Advances in inhaled steroid therapy // Eur. Respir. Rev. — 1994. — Vol.4, № 21. — P.295—300.
7. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1989. — Vol.83. — P.1013—1026.
8. Chung K.F. Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways in asthma // Thorax. — 1986. — Vol.41. — P.657—662.
9. Dunnill M.S. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa // J. Clin. Pathol. — 1960. — Vol.13. — P.27—33.
10. Fuller R.W., Kelsey C.R., Cole P.J., Dollery C.T., MacDermot J. Dexamethasone inhibits the production of thromboxane B2 and leukotriene B4 by human alveolar and peritoneal macrophages in culture // Clin. Sci. — 1984. — Vol.67. — P.653—656.
11. Juniper E.F., Frith P.A., Hargreave F.E. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma // Thorax. — 1981. — Vol.36. — P.575—579.
12. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardization. — Lund, 1991.
13. Laitinen L.A., Heino M., Laitinen A., Kava T., Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma // Am. Rev. Respir. Dis. — 1985. — Vol.131. — P.599—606.
14. Leme G.J., Wilhelm D.L. The effects of adrenalectomy and corticosterone of vascular permeability responses in the skin of the rat // Br. J. Exp. Pathol. — 1975. — Vol.56. — P.402—407.
15. Reed C.E. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.141, № 2. — Pt 2. — P.82—88.
16. Thom T.I. International Comparisons in COPD Mortality // Ibid. — 1989. — Vol.140. — № 3. — P.27—34.
17. Viegi G., Paoletti P., Prediletto R. et al. Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of Northern Italy // Eur. Respir. J. — 1988. — Vol.1. — P.311—318.